



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN EN EL ASMA:
BIOMARCADORES EN LA RESPUESTA A TRATAMIENTOS
BIOLÓGICOS.

PERSONALIZED PRECISION MEDICINE IN ASTHMA:
BIOMARKERS IN THE RESPONSE TO BIOLOGICAL
TREATMENTS.

Trabajo de fin de grado

Álvaro García Rodríguez

Curso 2020/2021
Facultad de Biología
Grado en Biotecnología

ÍNDICE:

1. Resumen/Abstract.....	pág. 3
2. Introducción.....	pág. 4
a. Medicina personalizada y medicina de precisión.....	pág. 4
b. Asma.....	pág. 5
c. Tratamientos para el asma.....	pág. 8
I. Tratamientos convencionales.....	pág. 8
II. Terapias biológicas.....	pág. 9
d. Biomarcadores.....	pág. 11
3. Justificación y objetivos.....	pág. 14
4. Material y métodos.....	pág. 15
5. Resultados.....	pág. 17
a. Antagonistas de la IgE.....	pág. 19
b. Antagonistas de la IL-4RA.....	pág. 20
c. Antagonistas de la IL-5.....	pág. 20
d. Otros.....	pág. 21
6. Discusión.....	pág. 23
a. Omalizumab.....	pág. 23
b. Dupilumab.....	pág. 24
c. Mepolizumab, Reslizumab y Benralizumab.....	pág. 24
d. Limitaciones del trabajo.....	pág. 25
7. Conclusiones.....	pág. 26
8. Bibliografía.....	pág. 27
9. Anexo 1: Registro de los artículos empleados en el estudio	pág. 29

1. Resumen:

El asma es una enfermedad respiratoria crónica caracterizada por la inflamación de las vías respiratorias. La evaluación clínica y fisiopatológica del asma grave a menudo es insuficiente para predecir la respuesta a los tratamientos. Con la irrupción de la medicina personalizada de precisión y la aparición de nuevas terapias dirigidas, se ha hecho evidente la necesidad de definir biomarcadores reproducibles y sencillos de cuantificar. Actualmente solo hay unos pocos disponibles para uso clínico. Estos biomarcadores junto con las manifestaciones clínicas del paciente, desempeñan un papel importante en la identificación de fenotipos y endotipos, para identificar el diagnóstico, y predecir el curso clínico y pronóstico y mejorando el abordaje terapéutico de precisión del asma. El objetivo de este trabajo es agrupar la información obtenida a través de los diferentes estudios realizados hasta el momento, para la identificación de biomarcadores predictivos que nos permitan definir que fármaco biológico se ha de prescribir a cada paciente para conseguir la mejor respuesta y de esta manera evitar tratamientos innecesarios, dado el elevado coste que supone la aplicación y el seguimiento de estos.

Palabras clave: Medicina personalizada, medicina de precisión, asma grave, biomarcadores, biológicos, respuesta.

1. Abstract:

Asthma is a chronic respiratory disease characterized by inflammation of the airways. The clinical and physiopathological evaluation of severe asthma is often insufficient in predicting response to treatments. With the emergence of personalized precision medicine and the emergence of new targeted therapies, the need to define reproducible and easy-to-measure biomarkers has become evident. Currently only a few are available for clinical use. These biomarkers, together with the clinical manifestations of the patient, play an important role in the identification of phenotypes and endotypes, identifying the diagnosis, and predicting clinical course, and prognosis, and improving the precision therapeutic approach to asthma. This work aims to group the information obtained through the different studies carried out so far, for the identification of predictive biomarkers that allow us to define which biological drug should be prescribed to achieve the best response and, in this way, avoid unnecessary treatments, given the high cost of carrying out and monitoring them.

Key words: Personalized medicine, precision medicine, severe asthma, biomarkers, biologics, response.

2. Introducción:

a) Medicina personalizada y medicina de precisión:

La medicina personalizada se basa en la creencia de que, como los individuos tienen características únicas y diferenciadoras a nivel molecular, fisiológico, de exposición ambiental y de comportamiento, las enfermedades han de ser tratadas en función de dichas características, y por tanto, de manera diferente entre los individuos (1).

Esta manera de pensar, ha sido desarrollada en los últimos años con la irrupción y la aplicación de nuevas tecnologías y técnicas emergentes como la secuenciación de ADN, la proteómica, nuevos protocolos de imagen y los dispositivos inalámbricos de control de la salud. Estos avances nos muestran las grandes variaciones interindividuales con respecto a los efectos, los mecanismos y los factores que contribuyen al desarrollo de los diferentes procesos patológicos (1).

Por tanto, la comunidad sanitaria se ha planteado si la variación interindividual debe afectar a las decisiones que se llevan a cabo sobre el tratamiento, el seguimiento o la prevención de una enfermedad en un individuo. Este debate, junto con la heterogeneidad subyacente de muchos procesos patológicos sugiere, que las mejores estrategias para tratar a un individuo enfermo son el perfil bioquímico, genético, fisiológico, ambiental y de comportamiento único de cada individuo (Figura 1).

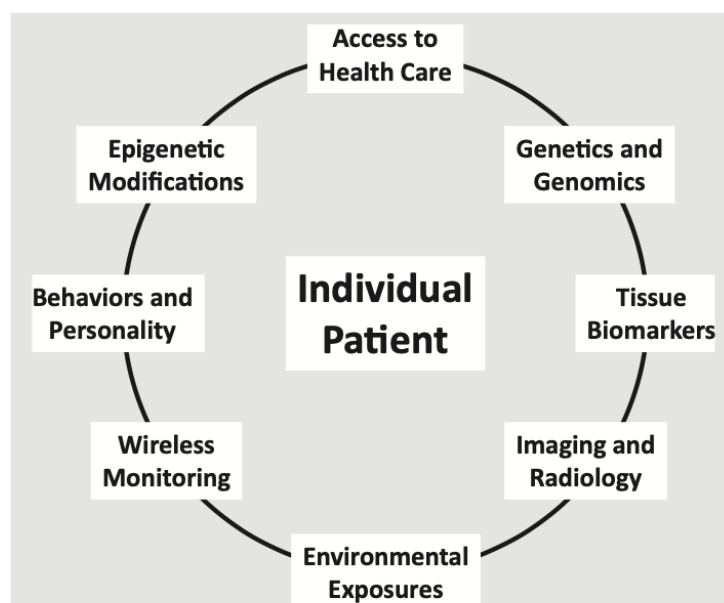


Figura 1. Elementos y factores integrados en el estudio, evaluación y desarrollo de la medicina personalizada (1).

Algunos científicos propusieron cambiar el nombre de medicina personalizada a medicina de precisión después de que el Consejo Nacional de Investigación de EE.UU. publicara su informe titulado *"Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease"* en 2011 (2), ya que gracias a la información molecular obtenida, se puede “mejorar la precisión con la que los pacientes son categorizados y tratados”. Sin embargo, existen diferencias entre ambos términos. En primer lugar, la medicina de precisión se centra en clasificar a los individuos en grupos en función de su susceptibilidad a una enfermedad en concreto o en su respuesta a un tratamiento específico y por tanto en su pronóstico. Este es el primer punto de discrepancia con la medicina personalizada, ya que esta última trata de adaptar los tratamientos a cada paciente de manera individual, mientras que la medicina de precisión se centra en subpoblaciones de pacientes (3).

El segundo punto de discrepancia surge porque la medicina de precisión trata de integrar la información clínica y molecular para comprender la base biológica de una enfermedad y gracias a ese conocimiento, descubrir y desarrollar nuevos tratamientos que mejoren los resultados obtenidos hasta el momento. Sin embargo, la medicina personalizada no trata de avanzar en la investigación en el tratamiento de las enfermedades, sino que se centra en la práctica clínica directa para tratar una enfermedad (3).

A modo de resumen, podríamos decir que la medicina de precisión trata de clasificar a los individuos en función de su biología en subpoblaciones de pacientes y con fines investigadores, mientras que la medicina personalizada trata a los pacientes de forma individual y tiene fines puramente clínicos. Como estas diferencias son tan sutiles, y ambas modalidades se superponen de manera frecuente, en la práctica el término medicina de precisión y medicina personalizada se usan indistintamente (3).

b) Asma:

El asma es una de las enfermedades no contagiosas que más afecta a la población mundial. Tanto es así que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2019 dicha enfermedad afectó alrededor de 262 millones de personas en todo el mundo, y causó 461.000 fallecimientos (4). Clásicamente ha sido definido como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, caracterizada por el estrechamiento de estas como consecuencia de la inflamación del tejido que las recubre y por el aumento de la tensión de los músculos que las rodean (5).

Las causas que lo provocan no están completamente determinadas, pero si se conocen cuáles son los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad:

- Predisposición genética.
- Exposición prolongada a sustancias o partículas inhaladas presentes en el ambiente, ya sean alérgenos, contaminantes atmosféricos, irritantes químicos...

Además, algunos medicamentos o comportamientos como el ejercicio físico pueden desencadenar episodios de ataques de asma.

Desde los primeros estudios realizados en los 90 para mejorar nuestros conocimientos acerca del asma, muchos investigadores se centran ahora en la heterogeneidad de la enfermedad, la cual requiere de tratamientos muy diversos para conseguir la respuesta farmacológica apropiada y conseguir de esta manera controlar la enfermedad (6). Esta heterogeneidad se debe a las múltiples y diversas interacciones entre los factores genéticos, epigenéticos y ambientales, los cuales predisponen a los pacientes a desarrollar un patrón disfuncional inmunológico determinado, con un perfil inflamatorio molecular y celular único (7).

No existe un único tipo de asma, ya que como hemos visto anteriormente, hay un gran número de variables que intervienen en el desarrollo de esta enfermedad. Es por ello que, los diferentes tipos y subtipos de asma, se puede clasificar en función de diferentes criterios:

Según las células T implicadas (figura 2):

En el asma, son muy importantes los diferentes tipos de Células-T (linfocitos timo-dependientes). Tradicionalmente se pensaba que las células TH2 eran las predominantes en este tipo de patología, dados los elevados niveles de interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13 (4). IL-4 e IL-13 son promotores de la inflamación mediante la transmisión de señales a través de las células B y eosinófilos; y de la remodelación de la pared de las vías respiratorias a través de la transmisión de señales a los fibroblastos, músculos lisos de las vías respiratorias, células dendríticas y células epiteliales (7). La IL-5 es transcendental para la supervivencia de las células B y la maduración y estimulación de los eosinófilos, cuyos productos de secreción son muy diversos y promueven la inflamación a través de la vía TH2 y el daño del epitelio de las vías respiratorias (7). Aunque este es el patrón más común y estudiado, las últimas investigaciones han demostrado que algunos pacientes asmáticos tienen predominantemente células TH1 (7). Este patrón se desarrolla bajo la acción de la IL-18 y el interferón- γ (IFN- γ), y conlleva el aumento de la producción de IFN- γ (8).

Según la aparición de la enfermedad:

Además de esta clasificación en función del tipo celular predominante, asma TH1 o asma TH2, podemos distinguir diferentes subgrupos de pacientes asmáticos o diferentes tipos de asma en función de múltiples factores. Uno de ellos es el momento de aparición de la enfermedad, dando lugar a dos grupos: pacientes con asma de aparición temprana y pacientes con asma de aparición tardía.

Según la gravedad del asma:

Otra de las posibles clasificaciones que podemos emplear cataloga a los pacientes en función de su gravedad, dando lugar a 4 grupos: pacientes con asma intermitente leve, asma persistente leve, asma persistente moderada y asma persistente grave. Además de estas, existen otro tipo de clasificaciones en función de otras variables como el origen alérgico o no, y en función del tipo celular predominante implicado en la respuesta originada por el sistema inmune a la inflamación producida en las vías respiratorias, asma neutrofílica o asma eosinofílica etc (9).

Si trasladamos todo esto a la clínica de la enfermedad, la clasificación de los pacientes para su tratamiento y por tanto la definición de su “tipo” de asma, se realiza mezclando todas estas clasificaciones expuestas, para tratar de identificar el tratamiento más adecuado posible para cada caso concreto.

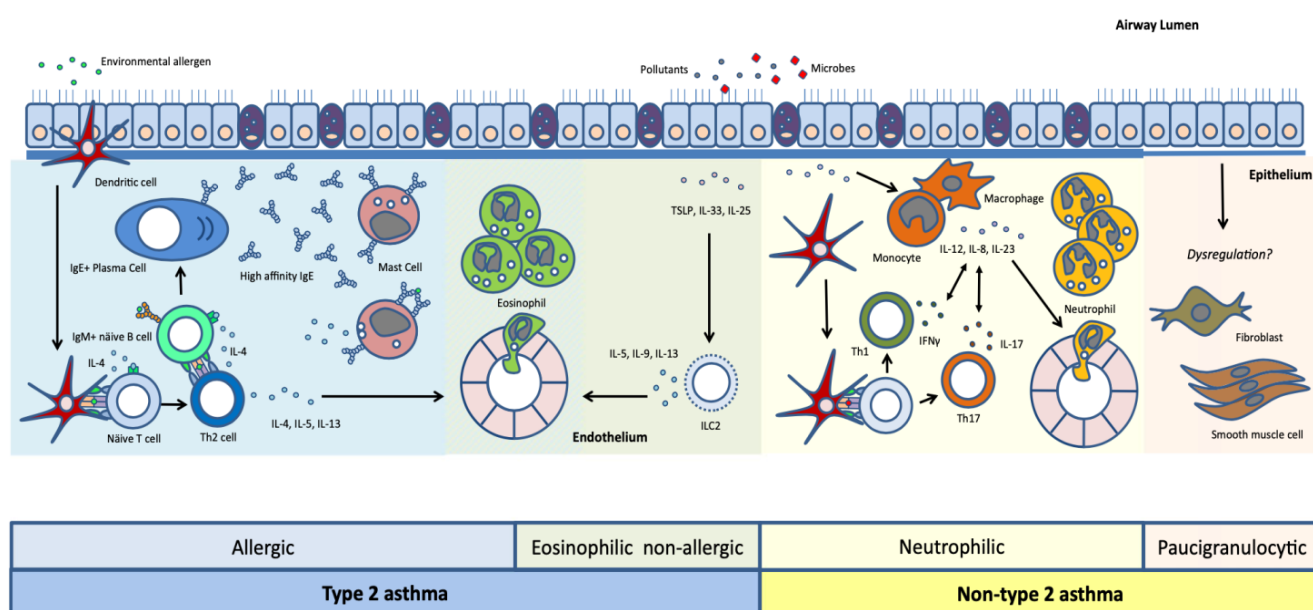


Figura 2. Clasificación de los tipos de asma en función del mecanismo de respuesta del sistema inmune (10).

c) Tratamientos para el asma:

I. Tratamientos convencionales.

Convencionalmente estos pacientes han sido tratados con fármacos que reducen la inflamación de las vías respiratorias, bien de forma oral (nebulizados) o sistémicos en casos graves con exacerbaciones (11). Estos fármacos se clasifican como de control o mantenimiento, y de alivio, también llamados “de rescate”.

- **Medicamentos de control o mantenimiento:** son administrados de forma continua durante periodos prolongados, incluyen:
 - Glucocorticoides inhalados (GCI) o sistémicos.
 - Antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT).
 - Agonistas b2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA).
 - Tiotropio.
 - Biológicos (Omalizumab, Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab y Dupilumab).

Otros fármacos empleados hasta el momento como las cromonas y la teofilina de liberación retardada, han caído en desuso debido a su menor eficacia (12).

- **Medicamentos de alivio:** empleados a demanda para tratar de forma rápida o prevenir la broncoconstricción, entre ellos se encuentran:
 - Agonistas b2 adrenérgicos de acción corta (SABA) inhalados.
 - Anticolinérgicos de acción corta inhalados (bromuro de ipratropio).

Además de estos, se pueden emplear como medicamentos de alivio las combinaciones budesónida/formoterol, beclometasona/formoterol o beclometasona/salbutamol (12).

Existe un tipo de asma, el denominado asma grave no controlada, en la cual el uso de múltiples glucocorticoides en altas dosis no es suficiente para conseguir la respuesta de control deseada. Además en algunos casos podemos conseguir un efecto adverso, ya que dicho tratamiento provoca graves efectos secundarios en los pacientes (12).

El fracaso de la terapia corticoidea así como el desarrollo de las nuevas tecnologías, y la introducción de la medicina personalizada y la medicina de precisión en las técnicas de diagnóstico y tratamientos cotidianos, han permitido el desarrollo de nuevos fármacos, los denominados biológicos (13).

II. Terapias biológicas.

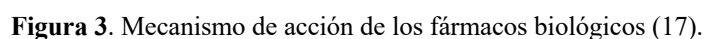
Según la definición de la OMS (14), los medicamentos biológicos son fármacos cuyos principios activos han sido obtenidos a partir de material biológico ya sea mediante una extracción directa de los mismos a partir de fluidos, tejidos humanos o animales, o microorganismos; o por síntesis a partir de otros gracias a su producción en cultivos celulares a gran escala de bacterias, levaduras o células animales o vegetales. Dentro de esta gran familia de fármacos, podemos encontrar tipos muy diversos: vacunas, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales, factores de crecimiento y otros productos derivados de la sangre o el plasma. La principal diferencia entre estos y los fármacos convencionales reside en que normalmente los fármacos biológicos son proteínas recombinantes purificadas a partir de cultivos celulares, mientras que los fármacos convencionales son “moléculas pequeñas” obtenidas por síntesis química o purificadas a partir de plantas (14).

Para el tratamiento del asma, han sido desarrollados numerosos fármacos (Tabla 1), aunque solo unos pocos han conseguido superar todas las fases de la experimentación clínica y de esta manera, ser aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y/o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

FÁRMACOS BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTOS DEL ASMA		
APROBADOS	EN DESARROLLO	RECHAZADOS
Omalizumab	Tezepelumab	Anrukizumab
Benralizumab	Namilumab (MT203)	Pitrakinra
Dupilumab	Nvarixin (AMG 157) (anti-TSLP)	Infliximab
Reslizumab	Timapiprant	Golimumab
Mepolizumab	ARRY-602	AMG 317
	AZD5069	Pascolizumab
	REGN3500	IMA-026
	ANB020	IMA-638
	CCJM112	Altrakinept
	Medi-4212	Fevipirant
	Legelizumab (QGE031)	Brodalumab
		Secukinumab
		Lebrikizumab
		Tralokinumab
		Setipirant
		Secukinumab

Tabla 1. Fármacos biológicos estudiados para el tratamiento del asma y fase de experimentación. Elaboración propia

- **Omalizumab:** es un anticuerpo monoclonal Inmunoglobulina (Ig)-G1 dirigido hacia la porción FC de las IgE circulantes, inhibiendo la unión con sus receptores, evitando la liberación de mediadores inflamatorios y reduciendo el número de eosinófilos en las vías respiratorias (15).
- **Benralizumab:** es un anticuerpo monoclonal antagonista del receptor de la IL-5 (IL-5R), que actúa sobre la subunidad alfa de IL-5R (IL-5RA) expresada en eosinófilos y basófilos, induciendo su apoptosis (16).
- **Dupilumab:** es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre la subunidad alfa del receptor de la IL-4 (IL-4RA), bloqueando la señalización de la IL-4 y la IL-13 (9).
- **Reslizumab:** es un anticuerpo monoclonal IgG4/K que bloquea la IL-5 circulante, impidiendo su asociación a los receptores de los eosinófilos (16).
- **Mepolizumab:** es un anticuerpo monoclonal N-glicosilado IgG1/K que se une a la cadena alfa de la IL-5, impidiendo su asociación con la subunidad alfa del receptor de la IL-5 (16).



d) *Biomarcadores:*

Para poder tratar las enfermedades de la forma más adecuada posible, se están llevando a cabo numerosos estudios que permitan la identificación de marcadores biológicos. En 1998 el *National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group* definió los biomarcadores como “características que se miden y evalúan objetivamente como indicadores de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica” (18). Para que un biomarcador sea adecuado, ha de tener una serie de características recomendables: fácil de extraer y evaluar, no invasivo o mínimamente invasivo y altamente sensible. Además, hay que tener en cuenta que siempre van a preferirse aquellos cuyo estudio sea lo más económico posible. Existen diferentes tipos de biomarcadores (Tabla 2) que pueden clasificarse en 4 grupos (18):

- **Biomarcadores de diagnóstico:** para determinar si se está padeciendo una enfermedad concreta.
- **Biomarcadores predictivos:** para determinar qué tipo de respuesta va a originar un tratamiento concreto.
- **Biomarcadores dinámicos:** que cambian durante el transcurso de la enfermedad en función de las variables relacionadas, indicándonos si se está produciendo una respuesta al tratamiento realizado.
- **Biomarcadores estables:** principalmente marcadores genéticos, que permanecen invariables y que son utilizados en estudios farmacogenéticos, para predecir la respuesta a un determinado fármaco.

<i>Biomarcador</i>	Diagnóstico	Predictivo	Dinámico	Estable
<i>IgE</i>		X	X	
<i>IgE específica</i>	X			
<i>Eosinófilos</i>	X	X	X	
<i>Neutrófilos</i>	X			
<i>Fracción de óxido nítrico exhalado</i>		X	X	
<i>Peroxidasa de eosinófilos</i>	X	X	X	
<i>Bromotirosina</i>	X	X	X	
<i>Factor de células madre/Proto-oncogen del receptor de la tirosina quinasa (KIT)</i>		X		
<i>Leucotrieno E4 urinario</i>	X	X	X	
<i>Periostina</i>		X		
<i>Polimorfismo de nucleótidos único (SNPs)</i>		X		X

Tabla 2. Biomarcadores más comunes y clasificación. Adaptada de (18).

Además de conocer los posibles biomarcadores, es vital conocer tanto los lugares de extracción donde más abundan, como los métodos más adecuados para su obtención (Figura 4), teniendo en cuenta que los más deseados son los menos invasivos. El objetivo último de conocer esta información es facilitar el trabajo y reducir al máximo posible el coste de la extracción.

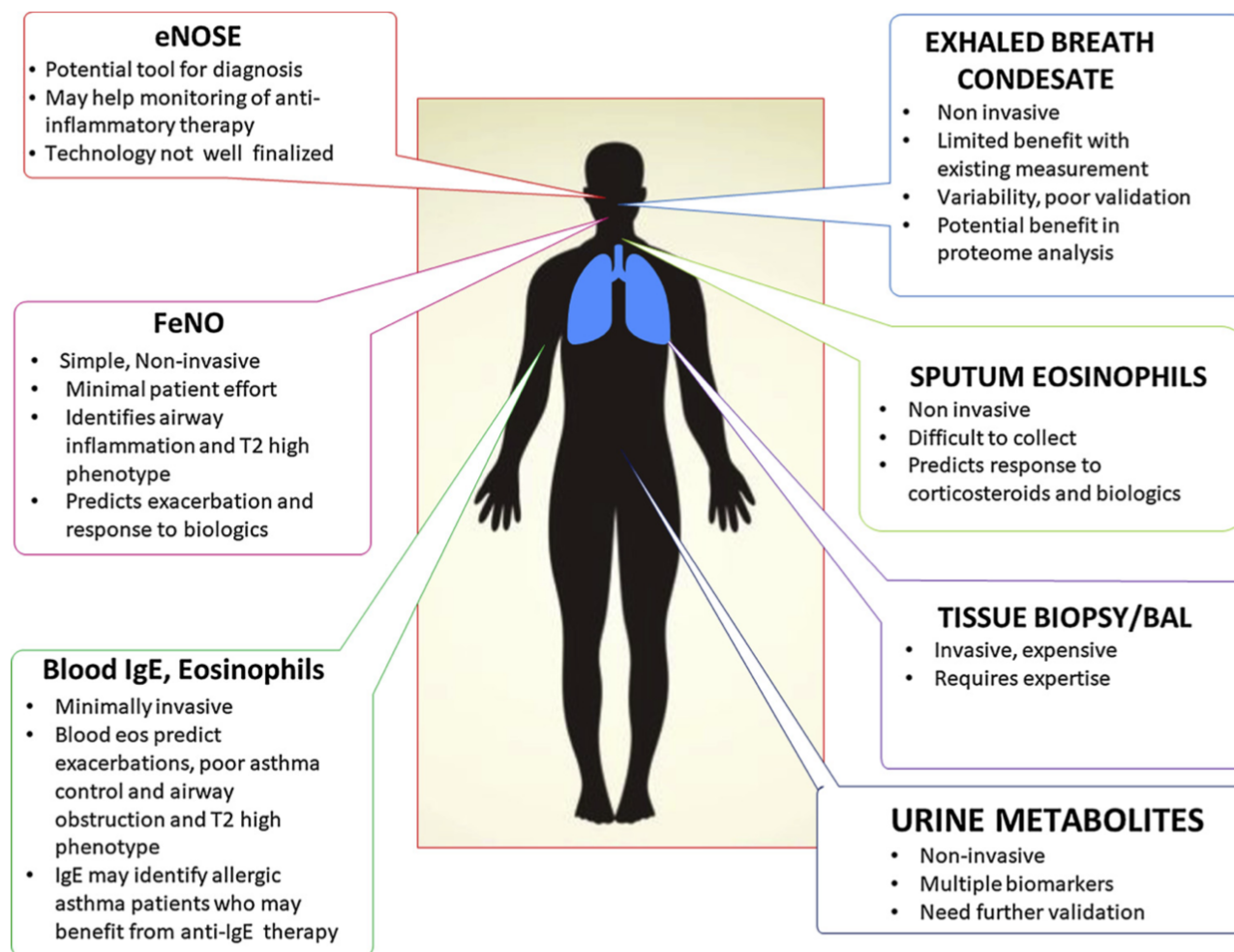


Figura 4. Biomarcadores y sitios de obtención (19).

De todos estos biomarcadores, podemos diferenciar cuatro principales que son los más utilizados. Además, hay que tener en cuenta que todos estos presentan ventajas e inconvenientes (Tabla 3). En la actualidad, es difícil predecir cualquier tipo de respuesta estudiando únicamente un tipo de biomarcador, por lo que combinar varios puede ser mucho más beneficioso para poder caracterizar a cada paciente y de esta manera suministrarle el tratamiento más adecuado (18).

Biomarcadores	Ventajas	Limitaciones
<i>Eosinófilos en esputo</i>	<ul style="list-style-type: none"> Define el fenotipo inflamatorio Predice la respuesta a corticoesteroides y terapias dirigidas contra IL-5 	<ul style="list-style-type: none"> Semi-invasivo Requiere centros especializados y laboratorios y personal cualificado y con entrenamiento Imposible de obtener en algunos pacientes
<i>Eosinófilos en sangre</i>	<ul style="list-style-type: none"> Define el fenotipo inflamatorio Predice exacerbaciones y un mal control del asma Mínimamente invasivo y mínimo esfuerzo del paciente, medible fácilmente Se correlaciona con los eosinófilos en esputo Predice la respuesta de biológicos dirigidos contra IL-5, IgE y IL-4R Propiedades farmacodinámicas; los niveles decrecen en respuesta a corticoesteroides o terapias anti-IL5 	<ul style="list-style-type: none"> Límites variables con la variabilidad diaria Condicionados por el peso, exposición a alérgenos, esteroides e infecciones Los valores del límite óptimo varían en función de la terapia Su incremento no está relacionado específicamente con el asma (elevados también en rinitis alérgica, reacción a medicamentos, etc).
<i>FeNO (Fracción exhalada de Óxido nítrico)</i>	<ul style="list-style-type: none"> No-invasivo Esfuerzo mínimo del paciente, fácil de conseguir, prueba de diagnóstico al lado del paciente del inglés point-of-care test (POCT) Identifica la inflamación de las vías respiratorias Predice exacerbaciones y mal control del asma Predice la respuesta a corticoesteroides y biológicos dirigidos contra las rutas de las IgE e IL-13 Propiedades farmacodinámicas; los niveles de crecen con tratamientos con corticoesteroides y biológicos dirigidos contra la ruta de la IL-13 	<ul style="list-style-type: none"> Condicionado por edad, peso, sexo, tabaquismo e infecciones respiratorias Requiere equipamiento especializado (costoso)
<i>IgE total</i>	<ul style="list-style-type: none"> Fácil de medir Identifica fenotipos de asma alérgica y pacientes que quizás sean candidatos a terapias anti-IgE 	<ul style="list-style-type: none"> Condicionado por la edad Sus niveles no predicen respuesta a terapias biológicas No tiene propiedades farmacodinámicas Su incremento no es específico de asma (elevado también en dermatitis atópica, aspergilosis broncopulmonar alérgica, etc.)

Tabla 3. Ventajas y desventajas de los principales biomarcadores utilizados. Adaptada de (19).

3. Justificación y objetivos:

Las terapias biológicas han supuesto un gran avance en el tratamiento del asma. Gracias al desarrollo de las nuevas tecnologías biomédicas, cada día se consigue progresar hacia la aplicación clínica de la medicina personalizada de precisión, que permite mantener bajo control a aquellos pacientes que, a pesar del tratamiento con glucocorticoides, sufren cuadros de asma grave no controlada con exacerbaciones.

Uno de los mayores retos que se presentan es que, la alta especificidad de los tratamientos afecta directamente a su coste, por lo que se necesita un conocimiento preciso de las indicaciones terapéuticas y una monitorización constante de estos tratamientos.

Es por ello que muchos estudios hoy en día se centran en la identificación de biomarcadores predictivos que puedan prever si los pacientes van a ser o no respondedores a estos tratamientos biológicos, para poder administrar a cada uno de ellos la terapia que mejores resultados vaya a ofrecer, con el menor coste y en el menor tiempo posible.

Para comprender mejor estos avances, hemos realizado una revisión bibliográfica sistemática sobre los potenciales biomarcadores predictivos de respuesta a tratamientos biológicos que se han investigado hasta el momento, tratando de aclarar cuales tienen una función predictiva real, y por tanto, pueden aplicarse clínicamente a los pacientes.

A la hora de desarrollar este trabajo, se han planteado una serie de objetivos a abordar:

1. Ahondar en el campo de la medicina personalizada de precisión dirigida frente al asma, para conocer su uso actual, así como su potencial.
2. Identificación de fármacos biológicos dirigidos frente al asma grave no controlada con exacerbaciones (autorizados y en desarrollo).
3. Identificación de biomarcadores predictivos de respuesta para cada terapia biológica específica.
4. Identificación de las limitaciones actuales de la técnica y posibles estrategias para superarlas.

4. Material y métodos:

Este estudio ha sido realizado siguiendo los criterios de verificación incluidos en la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas bibliográficas, la cual trata de asegurar la calidad de estas últimas y estandarizar el procedimiento de revisión crítica.

Para llevar a cabo esta revisión sistemática bibliográfica se ha realizado una búsqueda sistemática en la base de datos *Pubmed* con el objetivo de obtener todos los artículos publicados hasta la fecha 06 de abril de 2021 sobre el tema propuesto.

Para ser aceptados en este estudio los artículos analizados tenían que cumplir una serie de criterios de inclusión: estar escritos en inglés o castellano; ser de tipo revisión, revisión sistemática o metanálisis; y haber sido publicados a partir del 2013 (ya que el motor de búsqueda no dispone de artículos sobre este tema y con estos criterios, anteriores a dicha fecha).

Se han excluido los artículos que habían sido escritos en otros idiomas, así como aquellos a los que no pudimos acceder de manera libre a través del motor de búsqueda.

Las palabras clave empleadas para la búsqueda de dichos artículos fueron: “severe asthma”, “biomarkers”, “biologics”, “precision medicine”, “personalized medicine” y “response”.

En primer término se realizó una búsqueda inicial que combinaba todas estas palabras clave con el operador booleano “AND”. Tras esta primera búsqueda se realizaron otras cinco más, combinando la anterior con los términos “Omalizumab”, “Benralizumab”, “Dupilumab”, “Omalizumab” y “Reslizumab”; empleando nuevamente el operador booleano “AND”.

Tras realizar esta búsqueda pasamos a la identificación de artículos relevantes para nuestro estudio. Para ello elaboramos un registro de los artículos (Anexo 1) identificando el autor principal, los anticuerpos monoclonales objeto de estudio y otros biológicos, las dianas terapéuticas, los posibles biomarcadores, los estudios realizados a partir de los cuales extrajeron los datos y una breve descripción del tema principal de cada artículo.

Respecto al cribado inicial, se observó que había un importante número de artículos duplicados y otros que fueron descartados por el título, ya que el tema principal sobre el que trataban hacía referencia a otras enfermedades como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y otras de tipo respiratorio.

Dentro de los artículos que pasaron este primer *cribado*, realizamos una lectura completa de los mismos para poder encontrar los biomarcadores predictivos objetos de estudio y tras ello, asociar un valor de calidad a cada artículo para facilitar su posterior tratamiento.

Los criterios de exclusión empleados para la realización de este estudio fueron los siguientes: identificación de biomarcadores de diagnóstico pero no predictivos, identificación de biológicos pero no de biomarcadores predictivos específicos para cada biológico e identificación de biomarcadores predictivos específicos para cada biológico pero sin datos cuantitativos.

Una vez realizado este proceso de identificación y selección de artículos de interés se procedió a su análisis detallado, y en último término a partir de los datos obtenidos, se han elaborado los resultados reflejados en este estudio.

5. Resultados:

En la primera búsqueda bibliográfica realizada con el motor de búsqueda *Pubmed* se incluyeron los términos “severe asthma” AND “biomarkers” AND “biologics” AND “precision medicine” AND “personalized medicine” AND “response”. En esta primera búsqueda se obtuvieron 57 artículos, de los cuales 35 eran de revisión y habían sido publicados a partir de 2013. De todos ellos cuatro fueron descartados por el título.

En la segunda búsqueda bibliográfica se incluyó junto con los términos anteriores AND “Omalizumab” obteniéndose 5 artículos, todos ellos de revisión.

En la tercera búsqueda bibliográfica se incluyó junto con los términos de la primera búsqueda AND “Benralizumab” obteniéndose 2 artículos, ambos de revisión.

En la cuarta búsqueda bibliográfica se incluyó junto con los términos de la primera búsqueda AND “Dupilumab” obteniéndose 4 artículos, todos ellos de revisión.

En la quinta búsqueda bibliográfica se incluyó junto con los términos de la primera búsqueda AND “Mepolizumab” obteniéndose 2 artículos, ambos de revisión.

En la sexta búsqueda bibliográfica se incluyó junto con los términos de la primera búsqueda AND “Reslizumab” obteniéndose un único artículo de revisión.

Teniendo en cuenta el conjunto de artículos obtenidos a partir de todas las búsquedas realizadas, y tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión que ya hemos definido para nuestro estudio, se obtuvieron un total de 31 artículos de revisión objeto de estudio. Tras su análisis, 16 ha sido el número de artículos incluidos en el estudio de manera definitiva (Figura 5).

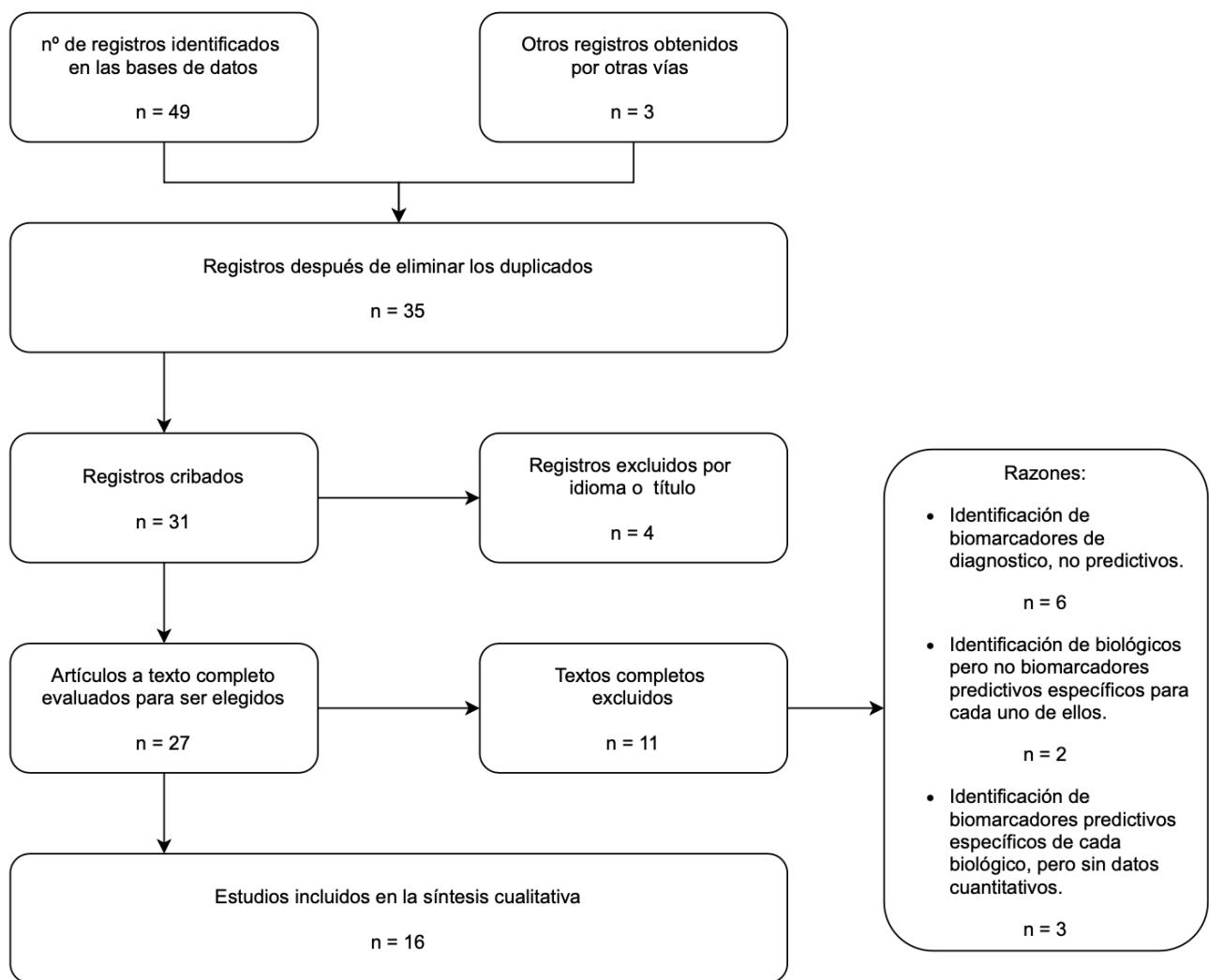


Figura 5. Diagrama de flujo de las búsquedas bibliográficas realizadas.

El principal objetivo de los biomarcadores predictivos es prever la respuesta que va a tener lugar en un paciente, cuando este se somete a un tratamiento biológico concreto dirigido a acabar con los episodios de asma grave incontrolada con exacerbaciones (18). Para poder dar a cada paciente el tratamiento más apropiado, hemos de estudiar los niveles de biomarcadores predictivos característicos de una buena respuesta para cada biológico (Tabla 4).

Como podemos observar en el registro que hemos elaborado para el análisis de los artículos (Anexo 1), los biomarcadores predictivos mencionados son comunes en la mayoría de los casos, ya que los estudios clínicos analizados en estos artículos donde se van a considerar los diferentes potenciales biomarcadores, son los mismos.

a) Antagonistas de la IgE: Omalizumab.

Los principales biomarcadores predictivos estudiados en la respuesta al tratamiento con Omalizumab se corresponden con algunos de los biomarcadores de inflamación tipo TH2: FeNO, eosinófilos en sangre y periostinas en suero. El principal estudio realizado para su identificación es el denominado “the EXTRA study”, en el cual fueron incluidos 850 pacientes de entre 12 y 75 años que presentaban cuadros de asma persistente grave no controlada con exacerbaciones durante al menos un año antes del estudio, y que habían sido previamente tratados con glucocorticoides inhalados en altas dosis, sin conseguir el efecto deseado (20).

Los resultados obtenidos (Figura 6) en este indican una reducción de las exacerbaciones en el subgrupo de los pacientes con altos niveles de FeNO ($\geq 19,5$ ppb) significativa tras 48 semanas de tratamiento con este biológico, lo cual no se produce en su grupo de los pacientes con niveles bajos ($< 19,5$ ppb). En cuanto a los eosinófilos en sangre periférica, se observaron mejores resultados en los pacientes con recuentos de eosinófilos basales elevados (≥ 260 células/ μ L), en los cuales se producía una reducción de las exacerbaciones más significativa que en los pacientes con recuentos bajos (< 260 células/ μ L). Por último, analizando la perióstina en suero, se observó una reducción de las exacerbaciones en pacientes con altos niveles basales de ésta (≥ 50 ng/mL) (21).

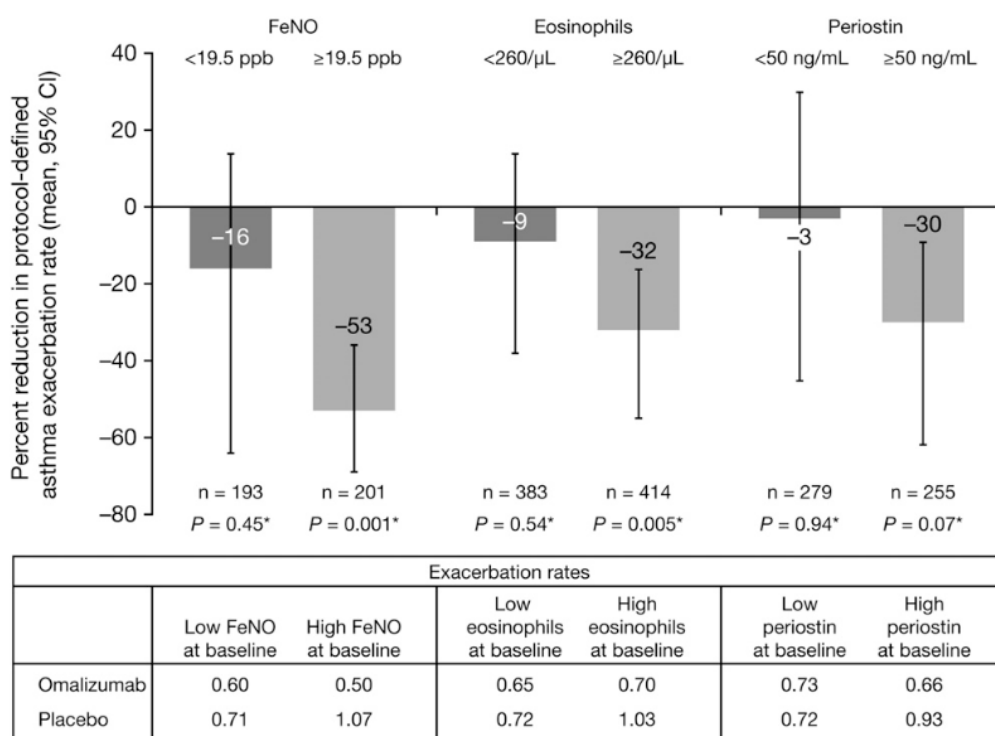


Figura 6. Porcentaje de reducción de las exacerbaciones en función del grupo de experimentación (21).

b) Antagonistas de la IL-4RA: Dupilumab.

Cuando en 2017 se empezó a usar Dupilumab, este se empleaba de manera exclusiva en pacientes con dermatitis atópica. Posteriormente en 2018 fue aceptado su uso para el tratamiento del asma grave eosinofílica. Además, recientemente se ha aprobado su uso en pacientes con poliposis nasal. Si tenemos en cuenta que tanto la dermatitis atópica como la poliposis nasal son comorbilidades en pacientes con asma grave, el empleo de este biológico puede resultar muy interesante a la hora de abordar dicha enfermedad (22).

Pese a que inicialmente se definió qué niveles elevados de eosinófilos en sangre periférica (≥ 300 células/ μL) predecían mayores porcentajes de reducción de las exacerbaciones en los pacientes; de manera similar a los fármacos antagonistas de la IL-13, y al contrario que los fármacos antagonistas de la IL-5, los niveles elevados de estos, no son un buen biomarcador predictivo de respuesta para Dupilumab (22).

El posible uso de las periostinas en suero como biomarcador también ha sido estudiado, y aunque se ha observado una mejoría en los pacientes con niveles bajos, este incremento no ha sido significativo, por lo que a día de hoy, se sigue estudiando una estrategia para la identificación de biomarcadores de pacientes que respondan a este tratamiento (23).

c) Antagonistas de la IL-5: Mepolizumab, Reslizumab y Benralizumab.

Los primeros estudios realizados para Mepolizumab y Reslizumab en pacientes con asma grave, parecían indicar que un valor de eosinofilia en esputo mayor del 3%, predecían una buena respuesta al tratamiento con dichos fármacos (22). El análisis del estudio DREAM, en el cual fueron estudiados 621 pacientes de entre 12 y 74 años que presentaban cuadros de asma grave persistente incontrolada con exacerbaciones, indicó un mayor porcentaje de reducción de estas en los pacientes del subgrupo al que se le suministraba el biológico en mayor dosis (750 mg) (24).

Posteriores análisis de este estudio indicaron que el valor de eosinófilos en esputo no se relacionada con la respuesta clínica, y en su lugar, se ha demostrado qué valores de eosinófilos en sangre periférica superiores a 150 células/ μL durante el cribado o un valor superior a 300 células/ μL en los 12 meses previos al tratamiento, nos permiten identificar pacientes que responden de manera positiva a Mepolizumab (25).

En cuanto al Reslizumab, diversos estudios identificaron que niveles de eosinófilos en sangre periférica por encima de 400 células/ μL identifican pacientes que responden de manera adecuada al

tratamiento con dicho fármaco, reduciendo las exacerbaciones producidas por su asma grave persistente incontrolada (25).

Para analizar la eficacia del Benralizumab, el principal estudio llevado a cabo ha sido el SIROCCO. En el se incluyeron 1205 pacientes de entre 12 y 75 años que presentaba un cuadro de asma grave incontrolada con exacerbaciones, y que previamente habían sido tratados con glucocorticoides inhalados. El análisis posterior de este estudio determinó que el porcentaje de reducción de las exacerbaciones en el subgrupo de pacientes con niveles de eosinófilos en sangre periférica más elevado (≥ 300 células/ μL), era mayor que en el subgrupo de pacientes que presentaban niveles inferiores (< 300 células/ μL) (26).

Todos estos estudios parecen indicar que otros posibles biomarcadores predictivos como el nivel de IgE en suero o evidencias de atopia, no van a predecir ni identificar pacientes que respondan al tratamiento con estos fármacos antagonistas de la IL-5 (22).

d) Otros:

Hay que tener en cuenta que tanto para los fármacos que han sido rechazados por el momento, como para los que se están estudiando actualmente, también se han realizado investigaciones acerca de los biomarcadores predictivos que puedan proporcionarnos información acerca de la respuesta de los pacientes a estos (22).

Además, algunos estudios farmacogenéticos muestran que variaciones de aminoácidos en algunos genes, pueden predecir la respuesta a ciertos tratamientos biológicos. Tal es el caso del último estudio realizado sobre IL-4RA, donde se ha observado que estas variaciones pueden predecir la respuesta terapéutica a tratamientos cuyo mecanismo de acción está dirigido a los inhibidores de las vías de la IL-4 e IL-13 (27).

Otro caso es el estudio sobre la variación en los niveles de expresión de *CRT2* en sangre periférica en respuesta al tratamiento con Fevipirant en pacientes asmáticos, que podría utilizarse como biomarcador predictivo y dar información adicional a otros biomarcadores ya existentes como los eosinófilos (28).

		Biomarcadores predictivos				
Objetivo	Fármaco	Eosinófilos en sangre	Eosinófilos en esputo	FeNO	Periostinas	Otros
<i>IL-5</i>	Mepolizumab	≥ 150 células/μL al inicio del tratamiento o ≥ 300 células/μL en el año anterior	3 %			
	Reslizumab	≥ 400 células/μL	3 %			
	Benralizumab	≥ 300 células/μL	2 %	50 ppb + PBE		
<i>IgE</i>	Omalizumab	> 300 células/μL		≥ 19,5 ppb	50 ng/mL	
<i>IL-4RA</i>	Dupilumab	≥ 300 células/μL			Niveles bajos	
<i>CXCR2</i>	AZD5069					Neutrófilos en sangre
<i>IL-13</i>	Lebrikizumab	300/μL		30 ppb	50 ng/mL	CCL13, CCL17, YKL-40, CEA
	Tralokinumab				Niveles bajos	IL-13 en esputo, niveles de DPP-4 bajos en suero
<i>CRTH2</i>	Fevipirant		2 %			
<i>IL-17Ra</i>	Brodalumab	6 %		23 ppb		

Tabla 4. Biomarcadores predictivos específicos de los diferentes fármacos biológicos. Los valores marcados en rojo indican biomarcadores aceptados en primer término pero que actualmente son considerados como no válidos a la hora de predecir la respuesta del tratamiento biológico al que hacen referencia. Ligando de quimiocina (CCL), Antígeno carcinoembrionario (CEA), Molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células TH2 (CRTH2), receptor tipo 2 de la quimiocina C-X-C (CXCR2), dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), proteína 1 similar a quitinasa 3(YKL-40). Adaptada de (22) y (17).

6. Discusión:

El desarrollo de los fármacos biológicos ha supuesto un gran avance en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del asma, especialmente poniendo remedio a aquellos casos de asma grave mal controlada con exacerbaciones a pesar del tratamiento con dosis altas de glucocorticoides.

Una vez conseguido este reto, el siguiente al que se enfrentaba la medicina personalizada y la medicina de precisión era la detección de biomarcadores que ayudasen a catalogar a cada uno de los pacientes (biomarcadores de diagnóstico), para identificar que tipo de asma padecía cada uno. El último desafío al que se está tratando de hacer frente a día de hoy es la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento con fármacos biológicos. Estos estudios muestran pequeñas diferencias entre cuales pueden ser estos posibles marcadores y qué valores tomar como referencia a la hora de realizar su aplicación a la clínica.

a) Omalizumab:

El estudio EXTRA parece indicar que este biológico tiene una mejor acción sobre el subgrupo de pacientes que tiene altos niveles de tres biomarcadores predictivos: FeNO, eosinófilos en sangre periférica y periostina en suero. No hay bibliografía previa que hable de ello, ya que anteriormente no se habían estudiado estos biomarcadores (21).

Además, hay que tener en cuenta que los valores diferenciadores de los subgrupos para dicho estudio han sido seleccionados de manera arbitraria para conseguir una distribución homogénea en ambos grupos, por lo que otros valores podrían tener mejores resultados (21). También se observó que estos tres biomarcadores pueden tener potencial efecto pronóstico, ya que se demostró que los pacientes con mayor tasa de exacerbaciones son los que tienen mayores niveles base de estos biomarcadores (21).

Otro de los biomarcadores más prometedores es la fracción exhalada de óxido nítrico, sin embargo en los estudios realizados parece no haber diferencias significativas en los subgrupos de pacientes con niveles altos y aquellos con niveles más bajos, aunque esto debe todavía estudiarse ya que el grupo poblacional con niveles elevados era muy pequeño, al haber sido tratados previamente con glucocorticoides inhalados (21).

Otros estudios han demostrado que algunos potenciales biomarcadores como la IgE total, la triptasa en suero, la proteína catiónica eosinofílica y el CD23 soluble no son capaces de predecir los efectos

del Omalizumab (29); mientras que las últimas investigaciones han demostrado que la periostina puede ser un potencial biomarcador para las terapias anti-IL-13, con mayor estabilidad que algunos de los ya descritos como el FeNO y que pacientes con altos valores basales tienen una mayor mejoría en la función pulmonar, en relación a los pacientes con niveles inferiores (30).

b) Dupilumab:

Los primeros estudios concluyeron que altos valores de eosinófilos en sangre o fracción exhalada de óxido nítrico no tenían relación con una mejor respuesta al tratamiento con este biológico (22). En estudios posteriores, aunque la eficacia se ha demostrado independientemente de los niveles iniciales de estos biomarcadores, la respuesta parecía mejorar en aquellos pacientes cuyos niveles basales de eosinófilos en sangre o fracción exhalada de óxido nítrico son mayores (31).

Además de estos, se han estudiado otros biomarcadores predictivos asociados a la inflamación tipo II como la IgE sérica, la quimiocina reguladora de la actividad del timo (TARC, thymus and activation regulated chemokine) y la eotaxina-3, pero hasta el momento ninguno de ellos ha definido que su población sería más sensible al tratamiento (31).

Algunas investigaciones dirigidas hacia los niveles de periostinas, han demostrado que el Dupilumab es capaz de reducir las exacerbaciones tanto en los grupos de pacientes con altos valores de dicho biomarcador, como en aquellos con niveles más bajos, por lo que se ha descartado su uso como biomarcador predictivo (23).

Por todo ello, los valores basales que predicen una buena respuesta al tratamiento con Dupilumab, todavía no están definidos de manera clara, por lo que a día de hoy se siguen usando parámetros inflamatorios como biomarcadores (31).

c) Mepolizumab, Reslizumab y Benralizumab:

Los estudios realizados sobre los fármacos inhibidores de la ruta IL-5 indican que altos valores de eosinófilos en sangre son un buen biomarcador para la identificación de subgrupos poblacionales que van a responder de manera adecuada al tratamiento con estos biológicos (22). Además algunas investigaciones parecen indicar que la presencia de asma de aparición tardía, la dependencia de corticosteroides orales, el deterioro de la función pulmonar y la poliposis nasal podría aumentar aún más la posibilidad de una buena respuesta al tratamiento con estos fármacos (31).

También hay que tener en cuenta qué, según algunos estudios, otros posibles biomarcadores como el nivel de IgE sérica o evidencias atopia, no pueden identificar sus grupos poblacionales que responden al tratamiento de manera adecuada (22).

Además de los estudios que se siguen realizando en busca de nuevos biomarcadores, hoy en día se están desarrollando nuevos estudios dirigidos hacia el análisis farmacogenético de los subgrupos de pacientes, para tratar de identificar genes o regiones específicas en estos, que puedan predisponer genéticamente a los pacientes a tener una mejor respuesta a un biológico determinado (31).

Las nuevas herramientas desarrolladas tienen el potencial de contribuir a la predicción de la respuesta y pueden demostrar su valor en un futuro próximo. Las decisiones sobre el inicio de la terapia biológica en el asma grave, así como las surgidas durante el tratamiento, siguen siendo un desafío, lo que indica la necesidad de conocer mejor la relevancia clínica de los fenotipos y biomarcadores, tanto los conocidos y empleados actualmente, como los potenciales. Solo de esta manera podremos mejorar el seguimiento de la respuesta al tratamiento y la predicción de beneficios a largo plazo, para controlar el asma grave de manera definitiva.

d) Limitaciones del trabajo:

Debido a lo novedoso de estos tratamientos y a la dificultad para encontrar nuevos biomarcadores predictivos que puedan aplicarse a la clínica, no hay mucha literatura para analizar acerca de este tema. De hecho, la mayoría de artículos se basan en los mismos ensayos clínicos (DREAM, MENSA, EXTRA, SIROCCO...), y por tanto, en los mismos resultados para elaborar sus conclusiones, lo cual lleva a que todas ellas sean muy similares.

7. Conclusiones:

1. La **medicina personalizada de precisión** permitirá en el futuro tratar a cada paciente de forma individualizada, facilitando la identificación del tratamiento que mejor respuesta pueda proporcionar en cada caso, en función de las características únicas y diferenciadoras a nivel molecular, fisiológico, de exposición ambiental y de comportamiento de cada paciente.
2. Hasta el momento solo cinco **fármacos biológicos** han sido aprobados, ya que han conseguido demostrar que son capaces de reducir de manera muy significativa las exacerbaciones en pacientes con cuadros de asma grave no controlada. Muchos otros han sido rechazados ya que estos valores no eran significativos y otros tantos se encuentran hoy en día en desarrollo, lo que augura un buen pronóstico para los pacientes que padecen esta patología.
3. Pese a que hoy en día se esta empleando mayoritariamente el recuento de eosinófilos en sangre como **biomarcador predictivo** principal, los nuevos estudios concluyen que es muy difícil de predecir la respuesta de un paciente a un tratamiento biológico, en función de un único biomarcador. Además, la dificultad de obtención de este biomarcador mediante métodos no invasivos lleva al desarrollo de nuevas investigaciones en busca de algunos que supongan menos estrés para el paciente. Los últimos estudios hablan de las periostinas como potencial biomarcador (con el mismo inconveniente que los eosinófilos) y de la fracción exhalada de óxido nítrico, la cual se postula como biomarcador “ideal”, ya que es fácil de obtener y requiere técnicas no invasivas.

8. Bibliografía:

- (1) Goetz, L. H., & Schork, N. J. (2018). Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertility and Sterility*, 109(6), 952–963. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.00>
- (2) National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 22536618.
- (3) Zhang, X. D. (2015). Precision Medicine, Personalized Medicine, Omics and Big Data: Concepts and Relationships. *Journal of Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics*, 06(02), 1–2. <https://doi.org/10.4172/2153-0645.1000e144>
- (4) Who.int. 2021. *Asthma*. [online] Available at: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>> [Accessed 13 May 2021].
- (5) Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018 Feb 24;391(10122):783-800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29273246.
- (6) Jeong, J. S., Kim, S. R., Cho, S. H., & Lee, Y. C. (2019). A novel insight on endotyping heterogeneous severe asthma based on endoplasmic reticulum stress: Beyond the “type 2/non-type 2 dichotomy.” *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms20030713>
- (7) Zedan, M. M., Osman, A. M., Laimon, W. N., Zedan, M. M., Abo-Elkheir, N. Y., & Zaki, A. (2016). Airway inflammatory biomarker: Could it tailor the right medications for the right asthmatic patient? *Iranian Journal of Immunology*, 13(2), 70–88.
- (8) Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses. *Adv Immunol*. 2007; 96:41-101
- (9) Kaur, R., & Chupp, G. (2019). Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 144(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.031>
- (10) Opina, M. T. D., & Moore, W. C. (2017). Phenotype-Driven Therapeutics in Severe Asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 17(2). <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0678-1>
- (11) Alangari A. A. (2014). Corticosteroids in the treatment of acute asthma. *Annals of thoracic medicine*, 9(4), 187–192. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.140120>
- (12) GEMA 5.1 Actualización de la Guía Española para el manejo del asma (GEMA) (2021). <https://www.gemasma.com>
- (13) Zhu, L., Ciaccio, C. E., & Casale, T. B. (2018). Potential new targets for drug development in severe asthma. *World Allergy Organization Journal*, 11(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0208-1>
- (14) Who.int. 2021. *Biologicals*. [online] Available at: <https://www.who.int/health-topics/biologicals#tab=tab_1> [Accessed 2 June 2021].
- (15) Kumar C, Zito PM. Omalizumab. 2020 Sep 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 31424767.
- (16) Bagnasco, D., Ferrando, M., Varricchi, G., Passalacqua, G., & Canonica, G. W. (2016). A critical evaluation of Anti-IL-13 and Anti-IL-4 strategies in severe asthma. *International Archives of Allergy and Immunology*, 170(2), 122–131. <https://doi.org/10.1159/000447692>
- (17) Humbert, M., Busse, W., & Hanania, N. A. (2018). Controversies and opportunities in severe asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 24(1), 83–93. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000438>

- (18) Carr, T. F., & Kraft, M. (2018). Use of biomarkers to identify phenotypes and endotypes of severe asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 121(4), 414–420. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.029>
- (19) Narendra, D., Blixt, J., & Hanania, N. A. (2019). Immunological biomarkers in severe asthma. *Seminars in Immunology*, 46(October), 101332. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2019.101332>
- (20) Hanania, Nicola A., et al. "Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy: a Randomized Trial." *Annals of Internal Medicine*, vol. 154, no. 9, 2011, pp. 573-82.
- (21) Hanania, N. A., Wenzel, S., Roseñ, K., Hsieh, H. J., Mosesova, S., Choy, D. F., ... Busse, W. (2013). Exploring the effects of Omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(8), 804–811. <https://doi.org/10.1164/rccm.201208-1414OC>
- (22) Fricker, M., Heaney, L. G., & Upham, J. W. (2017). Can biomarkers help us hit targets in difficult-to-treat asthma? *Respirology*, 22(3), 430–442. <https://doi.org/10.1111/resp.13014>
- (23) Wenzel, S., Swanson, B., Teper, A., Hamilton, J., Izuhara, K., Ohta, S., ... Pirozzi, G. (2016). Dupilumab reduces severe exacerbations in periostin-high and periostin-low asthma patients. *European Respiratory Journal*, 48(suppl 60), OA1798. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.OA1798>
- (24) Pavord, I. D., Korn, S., Howarth, P., Bleecker, E. R., Buhl, R., Keene, O. N., ... Chanez, P. (2012). Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 380(9842), 651–659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60988-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60988-X)
- (25) Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, Maspero JF, O'Brien C, Korn S. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015 May;3(5):355-66. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9. Epub 2015 Feb 23. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2015 Apr;3(4):e15. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2016 Oct;4(10):e50. PMID: 25736990.
- (26) Bleecker, E. R., FitzGerald, J. M., Chanez, P., Papi, A., Weinstein, S. F., Barker, P., Goldman, M. (2016). Efficacy and safety of Benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 388(10056), 2115–2127. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31324-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31324-1)
- (27) García-Menaya, J. M., Cordobés-Durán, C., García-Martín, E., & Agúndez, J. A. G. (2019). Pharmacogenetic factors affecting asthma treatment response. potential implications for drug therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 10(MAY), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00520>
- (28) Dávila, I., García-Sánchez, A., Estravís, M., Landeira-Viñuela, A., Iribarren-López, A., Moreno-Jiménez, E., ... Isidoro-García, M. (2019). Relationship between CRTH2 mRNA expression in peripheral blood and IgE and eosinophil levels in adult patients with asthma. *European Respiratory Journal*, 54(suppl 63), PA535. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA535>
- (29) Harris JM, Wong DA, Kapp AV. Development of the Asthma Control Composite outcome measure to predict Omalizumab response. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:273–280.
- (30) Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, Harris JM, Scheerens H, Wu LC, Su Z, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088–1098.
- (31) Kroes, J. A., Zielhuis, S. W., van Roon, E. N., & ten Brinke, A. (2020). Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochemical Pharmacology*, 179(January), 113978. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113978>

9. Anexo 1: Registro de los artículos empleados en el estudio.

Anexo 1: Registro de los artículos empleados en el estudio.						
Nº	Base datos	Términos de búsqueda	Filtros	Ref. Bibliografía	PMID	DOI
1	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	9	31277742	10.1016/j.jaci.2019.05.031
2	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	28689840	10.1016/j.jaip.2017.05.015
3	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	31073084	10.1183/13993003.00651-2019
4	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	31	32305434	10.1016/j.bcp.2020.113978
5	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	19	31735516	10.1016/j.smim.2019.101332
6	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	16	27637004	10.1159/000447692
7	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	32007571	10.1016/j.anai.2020.01.013
8	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	30170796	10.1016/j.rmed.2018.07.006
9	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	32387169	10.1016/j.anai.2020.04.031
10	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	32228009	10.33549/physiolres.934398
11	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	17	29059087	10.1097/MCP.0000000000000438
12	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	30720474	10.1097/ACI.0000000000000521
13	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	10	28233153	10.1007/s11882-017-0678-1
14	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	18	30059792	10.1016/j.anai.2018.07.029
15	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	30289997	10.1111/all.13628
16	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	30598830	10.1186/s40733-018-0047-4
17	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	25754716	10.1016/j.jaip.2014.09.014
18	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	22	28248008	10.1111/resp.13014
19	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	25415405	10.1097/MCP.0000000000000121
20	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	31563189	10.1016/j.iac.2019.07.009
21	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	29036019	10.1097/MCP.0000000000000436
22	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	27499539	10.1016/j.anai.2016.05.016
23	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	29729941	10.1016/j.jaci.2018.04.020
24	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	24797157	10.1007/s40265-014-0213-9
25	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	30736433	10.3390/ijms20030713
26	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	26574716	10.1097/MCP.0000000000000222
27	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	27	31178722	10.3389/fphar.2019.00520
28	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	23587683	10.1097/ACI.0b013e32836093dd
29	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	28913336	10.3389/fmed.2017.00135
30	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	27350629	
31	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	27712769	10.1016/j.iac.2016.06.010
32	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	32241196	10.1080/14712598.2020.1751115
33	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	29334288	10.1080/13543784.2018.1427729
34	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	25479456	10.1586/14737159.2015.988613
35	Pubmed	severe asthma AND biomarkers AND biologics AND precision medicine AND personalized medicine AND response	review / 2013-2021	-	26566089	10.1586/17476348.2016.1111763

Anexo 1. Registro de los artículos empleados en el estudio. Continuación			
Nº	Autor/es	Año	Tema
1	Kaur R, Chupp G.	2019	Fenotipos y endotipos del asma
2	Fitzpatrick AM, Moore WC.	2017	Fenotipos del asma grave
3	Brightling C, Greening N.	2019	Fenotipos de EPOC
4	Kroes JA, Zielhuis SW, van Roon EN, Ten Brinke A.	2020	Predicción de respuesta a tratamientos con mAB
5	Narendra D, Blixt J, Hanania NA.	2019	Biomarcadores inmunológicos en asma
6	Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Passalacqua G, Canonica GW.	2016	Tratamientos Anti-IL-4 y Anti-IL-13
7	Staudacher AG, Peters AT, Kato A, Stevens WW.	2020	Rinosinusitis crónica
8	Papaioannou AI, Diamant Z, Bakakos P, Loukides S.	2018	Algoritmo para la identificación de fenotipos
9	Viswanathan RK, Busse WW.	2020	Como predecir y comparar la eficacia de los biológicos
10	Kunc P, Fabry J, Lucanska M, Pecova R.	2020	Biomarcadores para identificación de asma
11	Humbert M, Busse W, Hanania NA.	2018	Tratamientos biológicos en el asma
12	Selby L, Saglani S.	2019	Estudio biológicos en niños
13	Opina MT, Moore WC.	2017	Fenotipos de asma grave y tratamientos con marcadores
14	Carr TF, Kraft M.	2018	Biomarcadores para la identificación de fenotipos de asma
15	Eguiluz-Gracia I, Tay TR, Hew M, Escribese MM, Barber D, O'Hehir RE, Torres MJ	2018	Tipos de biomarcadores aplicados a asma
16	Tiotiu A.	2018	Biomarcadores de asma
17	Darveaux J, Busse WW.	2015	Tratamientos biológicos en el asma
18	Fricker M, Heaney LG, Upham JW.	2017	Biomarcadores en el asma y en respuesta a tratamientos
19	Bozzetto S, Carraro S, Zanconato S, Baraldi E.	2015	Asma grave en niños
20	Duffey H, Anderson WC 3rd.	2019	Fenotipos y endotipos del asma
21	Parulekar AD, Kao CC, Diamant Z, Hanania NA.	2018	Tratamientos anti IL-4 y 13 en el asma
22	Stokes JR, Casale TB.	2016	Terapias para el tratamiento del asma
23	Pavord ID.	2018	Biológicos en EPOC
24	Chung KF.	2014	Fenotipos del asma grave
25	Jeong JS, Kim SR, Cho SH, Lee YC.	2019	Fenotipos del asma grave y asociación con otros tipos celulares
26	Brisk R, Heaney LG.	2016	Control del asma
27	García-Menaya JM, Cordobés-Durán C, García-Martín E, Agúndez JAG.	2019	Factores farmacogenéticos que afectan al asma
28	Agache IO.	2013	Fenotipos y endotipos en el tratamiento del asma
29	Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Puggioni F, Passalacqua G, Canonica GW.	2017	Biológicos anti IL-5 e IL-5Ra
30	Zedan MM, Osman AM, Laimon WN, Zedan MM, Abo-Elkheir NY, Zaki A.	2016	Biomarcadores de inflamación de las vías respiratorias
31	Dahlin A, Weiss ST.	2016	Enfermedad respiratoria exacerbada por aspirina
32	Pajno GB, Castagnoli R, Arasi S, Licari A, Caminiti L, Marsegli GL.	2020	Uso pediátrico de Omalizumab
33	Ntontsi P, Papathanassiou E, Loukides S, Bakakos P, Hillas G.	2018	Biológicos anti IL-13
34	Bartmiski G, Crossley M, Turcanu V.	2015	Biomarcadores de asma
35	De Ferrari L, Chiappori A, Bagnasco D, Riccio AM, Passalacqua G, Canonica GW.	2016	Biomarcadores de asma

Anexo 1: Registro de los artículos empleados en el estudio. Continuación			
Nº	Anticuerpos monoclonales	Dianas terapéuticas	Posibles biomarcadores
1	Oma-, Mepo-, Resli-, Benra-, Dupi-, Tezepelumab	IL-5, IL-4, IL-13, IgE, ILC2s	Eosinófilos, FeNO
2	Mepo-	IL-5	Recogidos en PreCISE
3	Benra-, Mepo-	IL-5, GATA3	Eosinófilos
4	Oma-, Mepo-, Resli-, Benra-, Dupilumab	Inflamación tipo 2 (IL-4, IL-5 y IL-13)	Ig-E, FeNO, Eosinófilos, Perioquinas
5	Oma-, Mepo-, Resli-, Benra-, Dupilumab	IL-5, IL-4, IL-13, IgE, ILC2s	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas, DDP-4, otros en orina, bm compuestos, no TH2
6	Anrukin-, Lebriki-, Tralokin-, Dupi-, Pascoli-, Pitakinra	IL-4, IL-13	IgE, Eosinófilos, DDP-4, Perioquinas, FeNO, ILC2s
7	Oma-, Mepo-, Benra-, Dupilumab	IL-5, IL-4, IL-13	IgE, Eosinófilos
8	-	Inflamación tipo 2 (IL-4, IL-5 y IL-13)	Eosinófilos, FeNO
9	Oma-, Mepo-, Resli-, Benra-, Dupilumab	IL-5, IL-4, IL-13, IgE	Eosinófilos, FeNO
10	-	-	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas, otros en orina, bm compuestos
11	Lebriki-, Tralokin-, Oma-, Mepo-, Resli-, Benra-, Dupilumab	IL-5, IL-4, IL-13, IgE, ILC2s	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas
12	Oma-, Mepo-, Resli-, Benra-, Dupilumab	IL-5, IL-4, IL-13, IgE	Eosinófilo, FeNO
13	Lebriki-, Tralokin-, Oma-, Mepo-, Resli-, Benra-, Dupilumab	IL-5, IL-4, IL-13, IgE	Eosinófilo, FeNO, IgE
14	Oma-, Mepo-, Resli-, Benra-, Dupilumab	IL-5, IL-4, IL-13, IgE	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas, DDP-4, en orina
15	Oma-, Mepo-, Benra-, Dupilumab	IL-5, IL-4, IL-13, IgE	Células sanguíneas, en suero, en orina, aire exalado, esputo
16	Oma-, Mepo-, Resli-, Benra-, Dupi-, Tezepelumab	Inflamación tipo 2 (IL-4, IL-5 y IL-13)	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas
17	Lebriki-, Oma-, Mepo-, Benra-, Dupilumab, MT203, TSLP	IL-5, IL-4, IL-13, IgE	Ig-E, FeNO, Eosinófilos, Perioquinas
18	Oma-, Mepo-, Resli-, Benra-, Dupi-, Lebriki-, Traloki-, Fevipirant	Inflamación tipo 2 (IL-4, IL-5 y IL-13), CRTH2	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas + otros (ver tabla 2)
19	Omalizumab	IgE	Eosinófilo, FeNO
20	Oma-, Mepo-, Benra-, Dupilumab	Inflamación tipo 2 (IL-4, IL-5 y IL-13)	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas
21	Lebriki-, Tralokin-, Pitakinra, Dupilumab	IL-4, IL-13	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas, DDP-4
22	Oma-, Mepo-, Resli-, Benra-, Dupi-, Lebriki-, Traloki-, Pitakinra	Inflamación tipo 2 (IL-4, IL-5 y IL-13), CRTH2	Eosinófilos, Perioquinas, DDP-4
23	Oma-, Mepo-, Resli-, Benra-, Dupi-, Tezepelumab	IL-5, IL-4, IL-13, IgE	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas
24	Oma-, Mepo-, Resli-, Dupi-, Lebriki-, SCH527123, Brodalumab	IL-5, IL-4, IL-13, IL-17R, CXCR2, IgE	Eosinófilo, FeNO
25	-	IL-5, IL-4, IL-13, ILC2s	Muchos genes
26	Mepo-, Resli-, Benra-, Dupi-, Lebriki-, Traloki-, Quilizumab, Medi-4212, QGE031	IL-5, IL-4, IL-13, IgE, CRTH2	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas
27	Oma-, Mepo-, Resli-, Benra-, Pitakinra	IL-5, IL-4, IL-13, IL-9, IL-31, IgE, TSLP	Genéticos principalmente
28	Mepo-, Resli-, Benra-, Dupi-, Lebriki-, Tralokilumab, IMA-638, pitakinra	Eosinófilos, Infamacion Th2, Células T	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas, IL-13 en esputo, DDP-4
29	Mepo-, Resli-, Benralizumab	IL-5, IL-5Ra	Eosinófilo, FeNO, IgE, galactina-3, perioquinas
30	Oma-, Mepo-, Lebrikilumab	Inflamación tipo 2 (IL-4, IL-5 y IL-13)	muchos de diagnóstico + Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas
31	-	-	-
32	Omalizumab	IgE	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas
33	Lebriki-, Tralokin-, Pitakinra, Dupilumab	IL-4, IL-13	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas, DDP-4
34	Oma-, Lebrikilumab	Inflamación tipo 2 (IL-4, IL-5 y IL-13)	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas, otros en orina, bm compuestos
35	Oma-, Mepo-, Resli-, Dupi-, Lebriki-, Traloki-, Pitakinra	IL-5, IL-4, IL-13, IgE	Eosinófilos, FeNO, Ig-E, Perioquinas... Ver tabla 3

Anexo 1: Registro de los artículos empleados en el estudio. Continuación						
Nº	Modelo	Estudios realizados y/o analizados	Textos pdf elegibles	Pasa el screening	Estudios para incluir	Calidad
1	Humans	SARP, Leicester, U-BIOPRED, Yan et als, Halder et als, Simpson et als	1	1	0	B
2	Humans	SARP	1	1	0	M
3	Humans	-	1	0	0	M
4	Humans	STELLAIR study, EXTRA study, PROSPERO trial	1	1	1	MB
5	Humans	BTS guide-line, NHANES, UK, MENSA, GINA,	1	1	1	MB
6	Humans	Hanania et als, Corren et als	1	1	1	MB
7	Humans	-	1	1	0	M
8	Humans	-	1	1	0	M
9	Humans	Hanania et als,	1	1	0	B
10	Humans	-	1	0	0	M
11	Humans	CASK study, STELLAIR, SIROCCO	1	1	1	MB
12	Humans	MENSA, DREAM, EXTRA	1	1	0	B
13	Humans	INNOVATE, EXTRA, SARP	1	1	1	MB
14	Humans	-	1	1	1	MB
15	Humans	UBIOPRED, NERD	1	1	1	MB
16	Humans	-	1	1	0	B
17	Humans	DREAM	1	1	0	B
18	Humans	EXTRA, Belfast, Leicester	1	1	1	MB
19	Humans	-	1	1	0	M
20	Humans	Fitzpatrick et als, Szeffler et als, Toddlers	1	1	0	B
21	Humans	LAVOLTA, STRATOS	1	1	0	B
22	Humans	EXTRA, Casto et als, Brightling et als	1	1	1	MB
23	Humans	METREO, METREX	1	0	0	M
24	Humans	UBIOPRED, TENOR, EGEA	1	1	0	B
25	Humans	UBIOPRED	1	1	0	B
26	Humans	GOAL	1	1	0	B
27	Humans	DREAM, MENSA, Kim et als	1	1	1	MB
28	Humans	-	1	1	1	MB
29	Humans	DREAM, SIRIUS, MENSA, MUSCA, SIROCCO, CALIMA, Castro et als	1	1	1	MB
30	Humans	-	1	1	1	MB
31	Humans	-	1	0	0	M
32	Humans	PROSE, EXTRA, XPORT, Tajiri et als	1	1	1	MB
33	Humans	LAVOLTA, LUTE, VERSE	1	1	1	MB
34	Humans	ver tabla 2 y 3	1	1	0	B
35	Humans	SARP, muchos mas...	1	1	1	MB